

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 47/12, 31/135</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 97/15329 (43) Date de publication internationale: 1er mai 1997 (01.05.97)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01671 (22) Date de dépôt international: 25 octobre 1996 (25.10.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/12688 27 octobre 1995 (27.10.95) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): KALIFA-MADAR, Danièle [FR/FR]; 5, rue d'Angiviller, F-78000 Versailles (FR). DIETLIN, François [FR/FR]; 5, rue du Canada, F-78230 Le Pecq (FR). (74) Mandataire: LE PENNEC, Magali; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont requies.</i></p>
<p>(54) Title: STABILISED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING DOBUTAMINE (54) Titre: COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES STABILISEES CONTENANT DE LA DOBUTAMINE (57) Abstract Novel stable liquid pharmaceutical compositions containing dobutamine and ascorbic acid or a derivative thereof in an amount sufficient to maintain the stability thereof. (57) Abrégé La présente invention concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques liquides et stables contenant de la dobutamine et de l'acide ascorbique ou un de ses dérivés en quantité suffisante pour préserver sa stabilité.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES STABILISEES
CONTENANT DE LA DOBUTAMINE

5

La présente invention concerne de nouvelles formulations liquides à base de dobutamine.

Il est connu, selon l'article de Bishara R. H. et Long H. B. Dobutamine hydrochloride paru dans Analytical Profiles of drug Substances, Academic Press (1979), volume 8, pages 139-158, que les solutions de dobutamine dans l'eau ne sont pas stables d'une part lors de la stérilisation par la chaleur et d'autre part au cours de leur conservation.

La dégradation de la dobutamine apparaît sous forme d'une coloration rose qui vire progressivement au gris et peut même se traduire par un précipité. Les produits de dégradation sont des dérivés qui ne sont pas à ce jour identifiés. Seule la couleur de la solution permet de déceler leur présence.

Pour résoudre ce problème, il est connu depuis longtemps de stabiliser lesdites solutions en ajoutant du sulfite. Ainsi la dobutamine est actuellement commercialisée en solution liquide prête à l'emploi selon la composition suivante :

- | | |
|---------------------------|----------|
| • dobutamine HCl | 280,2 mg |
| • métabisulfite de sodium | 4,5 mg |
| • HCl ou NaOH q.s.p | pH 4,0 |
| • eau q.s.p | 20 ml |

Ces solutions sont ensuite conditionnées sous azote pour prévenir au maximum l'oxydation de la dobutamine lors de sa conservation.

Il est connu que les sulfites posent, chez l'homme, des problèmes de pharmacovigilance et de toxicité.

L'industrie pharmaceutique cherche donc depuis longtemps à préparer des solutions de dobutamine prêtes à l'emploi, présentant des critères de stabilité suffisants pour permettre la stérilisation desdites solutions par la chaleur et/ou leur conservation pendant des périodes de
5 plusieurs mois mais exemptes de sulfites.

La présente invention a atteint cet objectif et concerne des compositions pharmaceutiques liquides contenant de la dobutamine et de l'acide ascorbique ou un de ses dérivés en quantité suffisante pour préserver sa stabilité.

10 La composition pharmaceutique liquide est de préférence une composition injectable aqueuse. Le dérivé de l'acide ascorbique préféré qui est utilisé dans ces compositions est l'ascorbate de sodium.

La quantité d'acide ascorbique ou de dérivé de l'acide ascorbique qui est utilisée en poids est de préférence supérieure à 1 % par rapport à la
15 dobutamine et encore plus préférentiellement comprise entre 1,5 et 90 %. Il est évident que des quantités supérieures pourraient être utilisées puisque ce dérivé n'est pas toxique pour l'homme, mais dans la mesure où l'acide ascorbique ou son dérivé sont utilisés pour stabiliser la dobutamine, des quantités suffisantes pour maintenir la stabilité sont préférées.

20 Ainsi, des quantités pondérales encore plus limitées et situées entre 2 et 20 % d'acide ascorbique ou d'un de ses dérivés pour 100 g de dobutamine sont suffisantes pour réaliser cet objectif, on préfère tout particulièrement utiliser des quantités pondérales comprises entre 3,5 et 10 %.

25 La dobutamine et l'acide ascorbique ou son dérivé présentant des stabilités variables avec la nature du pH, il est recommandé de maintenir le pH de la solution sous forme acide. Ainsi, un pH de ladite solution compris entre 4 et 7 est préféré. En dessous de pH 4, les solutions sont difficilement utilisables pour une utilisation par voie injectable. Au dessus de pH 7, la
30 dobutamine n'est pas stable. Il est ainsi clairement exprimé dans les

conditions de préparation telles que décrites par exemple dans le dictionnaire VIDAL de ne pas mélanger les solutions de dobutamine avec des solutions de bicarbonate de sodium à 5 % ou des solutions fortement alcalines.

- 5 Les solutions préférées selon l'invention seront fixées à un pH voisin de 5,5. Dans le cas où le pH est fixé aux environs de 5,5 des quantités pondérales d'ascorbate de sodium calculées par rapport à la dobutamine comprises entre 1 et 3 % sont suffisantes pour stabiliser la dobutamine lors de la stérilisation. Il est ainsi avantageux d'ajouter à la solution de
- 10 dobutamine et d'acide ascorbique ou d'un de ses dérivés un agent de stabilisation du pH tel que le phosphate monoacide de sodium.

La composition ainsi préparée pourra être stérilisée par traitement thermique, par exemple à 120°C pendant quelques minutes ou par filtration stérilisante.

- 15 La composition préférée selon l'invention a la composition suivante :

	dobutamine chlorhydrate	280,2 mg
	Na ₂ HPO ₄	150 mg
	Ascorbate de sodium	25 mg
20	HCl IN q.s.p	pH 5,5
	eau q.s.p	20 ml

1^{er} ESSAI COMPARATIF

Protocole

Le premier essai a été effectué avec une composition identique à celle de Dobutrex® mais sans sulfite :

- | | | |
|---|---------------------------------------------|----------|
| 5 | Dobutamine, HCl | 280,2 mg |
| | HCl ou NaOH Q.S.P | pH 4,0 |
| | eau pour préparation injectable. Q.S.P20 ml | |
| | azote Q.S. | |

Résultats :

- 10 Le produit se dégrade à la chaleur. Il se forme un précipité gris durant la stérilisation.

2^{ème} ESSAI COMPARATIF

Protocole :

La composition est identique à celle de Dobutrex® mais sans sulfite ;

- 15 la solution est stérilisée par filtration.**

- | | |
|---------------------------------------|----------|
| Dobutamine, HCl | 280,2 mg |
| HCl ou NaOH Q.S.P | pH 4,0 |
| eau pour préparation injectable Q.S.P | 20 ml |
| azote Q.S. | |

20 Résultats :

Le produit n'est pas stable. Juste après la fabrication, la teneur en dobutamine, HCl est de 268 mg/20 ml pour une limite inférieure de 266 mg/20 ml. Après 1 mois de conservation à une température ambiante, il apparaît une coloration rose ou un précipité gris.

3^{ème} ESSAI

But :

Fabriquer une solution avec sulfite, stérilisée par filtration ou par la chaleur.

5 **Protocole :**

La composition est identique à celle du Dobutrex® :

Dobutamine, HCl **280,2 mg**

Métabisulfite de sodium	4,5 mg
--------------------------------	---------------

HCl ou NaOH Q.S.P pH 4,0

10 eau pour préparation injectable Q.S.P20 ml
azote Q.S.

Une partie du lot a été autoclavée à 121°C pendant 20 minutes (277 flacons) ce qui a donné le lot A. L'autre partie non autoclavée (592 flacons) a constitué le lot B. Les lots sont conservés à 25°C, 40°C et 50°C.

Résultats :

Après fabrication, le lot A présente une légère coloration jaune pâle. Les deux lots ne sont pas stables ; les sulfites sont consommés durant la fabrication et la conservation, comme le montrent les valeurs présentées dans le tableau ci-après.

PRODUIT	TEMPS/ TEMPERATURE	POURCENTAGE DE SO ₂
Dobutrex - Lot commercial		2,56
Essai A	Temps 0	1,16
	1 mois/25°C	0,49
	1 mois/40°C	0,00
	1 mois/50°C	0,00
Essai B	Temps 0	1,60
	1 mois/25°C	0,70
	1 mois/40°C	0,40
	1 mois/50°C	0,00

Pour les deux lots, après 3 mois de conservation à 25°C, les solutions présentent une coloration rose ou un précipité gris. La teneur en Dobutamine reste cependant dans les limites de ± 5 pour cent de la valeur théorique.

5

1^{er} ESSAI SELON L'INVENTION

Solutions avec de l'ascorbate de sodium en faisant varier le pH.

Protocole :

La solution est préparée en ajoutant une quantité d'ascorbate de sodium (19 ml d'une solution à 0,05 - 0,10 ou 0,15 pour cent, pour 20 ml de produit fini) et en faisant varier le pH (3,5 - 4,0 ou 4,5). Il n'y a pas de sulfite.

Les solutions sont préparées sous azote et autoclavées à 121°C/20 minutes.

Les solutions sont analysées après stérilisation et elles sont conservées à 50°C.

10

15

Résultats :**Immédiatement après stérilisation par la chaleur :**

- 5
- il n'y a pas de dégradation de la dobutamine à la chaleur,
 - la profil chromatographique révèle des pics secondaires dont l'importance augmente avec la quantité d'ascorbate apportée, pour une même valeur de pH. L'importance de ces pics diminue de pH 3,5 à 4,5,
 - la coloration jaune augmente avec la quantité d'ascorbate apportée, pour un même pH. Cette coloration diminue de pH 3,5 à 4,5.

10

Au bout de 1 mois et demi à 50°C :

Les valeurs sont regroupées dans le tableau ci-après.

Concentration en ascorbate dans la solution finale	pH initial	Absorbance à 308 nm*	Dobutamine (% de la valeur initiale)	% des pics secondaires (rapport de surfaces)
0,1425 %	3,5	2,6910	98	4,68
	4,0	1,1669	100	2,47
	4,5	0,6230	102	0,43
0,095 %	3,5	2,4669	98	2,44
	4,0	0,9400	99	1,36
	4,5	0,8960	96	0,78
0,0475 %	3,5	Trouble	103	2,29
	4,0	Trouble	103	0,93
	4,5	Trouble	103	0,24

* de la solution contre la solution non autoclavée.

Les solutions fabriquées avec 0,0475 pour cent d'ascorbate ne sont pas stables. Le pH 4,5 donne les meilleurs résultats. Avec ce pH, la coloration et les pics secondaires sont les plus faibles

2^{ème} ESSAI SELON L'INVENTION

- 5 La variation de la quantité d'ascorbate ajouté a été étudiée à un pH fixé à 4,5.

On prépare des solutions avec les concentrations en ascorbate de sodium suivantes : 45 ; 54 ; 63 ; 72 ; 81 ; 90 ; 135 ; 271 mg pour 100 ml de solution finale à partir de 19 ml de solutions d'ascorbate de sodium aux
10 concentrations suivantes : 48 ; 57 ; 67 ; 76 ; 86 ; 95 ; 142 ; 285 mg pour 100 ml qui sont complétées à 20 ml.

Les solutions sont préparées sous azote et autoclavées à 120°C/20 minutes.

Les solutions sont analysées après stérilisation.

Concentration en ascorbate dans la solution %	pH après stérilisation	Absorbance à 308 nm*	teneur en dobutamine (g/100ml)	somme des pics secondaires
0,045	4,9	0,618	1,43	0,98
0,054	4,9	0,471	1,46	0,63
0,063	4,7	0,584	1,47	0,74
0,072	4,7	0,569	1,47	0,70
0,081	4,7	0,594	1,46	0,72
0,090	4,7	0,710	1,48	0,92
0,135	4,6	0,804	1,50	0,95
0,271	4,6	1,136	1,44	1,46

La concentration minimale en ascorbate de sodium à pH 4,5 qui protège la dobutamine est d'environ 54 mg/100 ml ce qui correspond à un rapport pondéral par rapport à la dobutamine d'environ 3,8 %.

Les solutions non stérilisées et maintenues à l'air sont roses en 5 24 heures, sauf pour les concentrations en ascorbate de 135 et 271 mg/100 ml. La concentration de 135 mg/100 ml est la concentration minimale qui permet de protéger la dobutamine pendant 24 heures après ouverture du flacon, la solution restant à l'air libre. Cette concentration correspond à un rapport pondéral par rapport à la dobutamine de 9,6 %.

10 3^{ème} ESSAI SELON L'INVENTION

But :

Optimiser la stabilité en faisant varier le pH

Protocole :

15 Les solutions sont toutes fabriquées avec une concentration en ascorbate de sodium pour 100 ml de solution de 0,135 %.

Le pH est ajusté à 4,5 - 5,0 - 5,5 - 6,0 - 6,5 - 7,0 par de l'acide chlorhydrique.

Il n'y a pas de sulfite.

La fabrication est faite sous azote.

20 Les flacons sont stérilisés à 120°C/20 minutes.

Résultats :

Immédiatement après stérilisation par la chaleur :

- la dobutamine est stable à la chaleur,
 - 25 • la coloration diminue de pH 4,5 à 5,5 et augmente ensuite avec le pH.
- les pics secondaires (provenant de l'ascorbate) diminuent de pH 4,5 à 5,5.

pH initial	Absorbance à 308 nm*	Dobutamine, HCl (g/100ml)	Somme des pics secondaires
4,5	0,823	1,46	1,19
5,0	0,691	1,44	0,56
5,5	0,644	1,45	0,37
6,0	0,741	1,45	0,35
6,5	0,762	1,43	0,36
7,0	0,895	1,51	0,33

* de la solution diluée au ½ contre de l'eau

Une absorbance minimale de la solution est obtenue avec un pH de 5,5. La teneur en dobutamine n'est pas affectée par la variation de pH dans la fourchette étudiée.

5

Après un mois à 50°C

- la dobutamine est stable,
- les pics secondaires (provenant de l'ascorbate) diminuent de pH 4,5 à 5,5. A pH 5,5 leur somme est de 0,11 pour cent.

10

pH initial	Dobutamine (pourcentage de la teneur initiale)	Pourcentage des pics secondaires	Absorbance à 308 nm*
4,5	100	0,97	1,033
5,0	100	0,32	0,572
5,5	99	0,11	0,313

* de la solution diluée au ½ contre de l'eau.

4^{ème} ESSAI SELON L'INVENTION

But : optimiser la quantité minimale d'ascorbate de sodium en fonction du pH.

Protocole opératoire

dobutamine, HCl	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Ascorbate de Na (0,0480 g/100 ml)	95 ml	95 ml						
Ascorbate de Na (0,0383 g/100 ml)			95 ml	95 ml				
Ascorbate de Na (0,0292 g/100 ml)					95 ml	95 ml		
Ascorbate de Na (0,0106 g/100 ml)							95 ml	95 ml
HCl 0,1 N ou NaOH 0,1N QSP	pH5,5	pH6,5	pH5,5	pH6,5	pH5,5	pH6,5	pH5,5	pH6,5
H ₂ O QSP	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml
Préparations stérilisées sous azote 120°C/20mn								

5

Résultats

Concentration en ascorbate de sodium (g/100 ml)	pH avant stérilisation	pH après stérilisation	Absorbance à 308 nm*	teneur en Dobutamine HCl	Somme des pics secondaires
0,0456	5,5	5,9	0,383	1,4	0,06
	6,5	6,4	0,405	1,4	0,03
0,0364	5,5	5,8	0,326	Pas de variation	0,04
	6,5	6,3	0,355		0,03
0,0277	5,5	5,7	0,238		0,05

	6,5	6,3	0,317	significative	0,02
0,0101	5,5	5,8	0,252		0,02
	6,5	6,4	0,340		0,03
0	5,5	3,99	0,635	non déterminée	
	6,5	6,21	0,909		

*de la solution diluée au demi contre de l'eau

5ème ESSAI SELON L'INVENTION

But :

5 Stabiliser le pH.

Protocole :

Compte tenu des résultats obtenus à l'essai 3 selon l'invention, une valeur de pH 5,5 est retenue. Pour stabiliser le pH, on ajoute du phosphate disodique. La quantité optimale est déterminée en jugeant de l'effet tampon de solutions à concentrations variées en phosphate disodique.

10

Résultats :

L'effet tampon est maximal à une concentration de 150 mg/20 ml

6ème ESSAI SELON L'INVENTION

15 But :

Prévoir l'importance de la formation de pics secondaires durant la conservation, en augmentant la teneur en ascorbate. On peut envisager le fait que les solutions moins concentrées présenteront à long terme des pics secondaires dont l'importance sera au plus égale à celle déterminée lors de cet essai.

20

Protocole :

La solution est préparée selon la formulation suivante :

	Dobutamine, HCl	280,2 mg
	NaHPO ₄ , 2H ₂ O	150 mg
	Ascorbate de sodium	250 mg (rapport pondéral/dobutamine=89 %)
5	HCl 1N Q.S.P	pH 5,5
	Eau pour préparation injectable Q.S.P	20 ml
	azote Q.S.	

L'ascorbate est apporté à une concentration environ 10 fois supérieure à celle retenue pour l'essai 3. La solution est conservée à 25°C et 40°C pendant 6 mois.

Une partie des solutions a été stérilisée par la chaleur :

	121°C/20 minutes
	124°C/10 minutes
	125°C/8 minutes
15	126°C/6 minutes

Résultats :

Toutes les solutions stérilisées par la chaleur sont jaunes mais la teneur en dobutamine reste inchangée.

20 Pour les solutions non autoclavées :

- la dobutamine est stable à 25°C mais elle diminue à 40°C,
- l'acide ascorbique est stable à 25°C mais il diminue à 40°C
- le phosphate disodique permet de stabiliser le pH,
- la coloration n'augmente qu'à 40°C,
- 25 • après 6 mois les pics secondaires (provenant de l'ascorbate) représentent 0,79 pour cent à 25°C et 2,14 pour cent à 40°C.

Les résultats après 6 mois de conservation sont regroupés dans le tableau ci-après.

Températures	pH	Dobutamine (% teneur initiale)	% des pics secondaires	Teneur en ascorbate (%)	Absorbance à 308 nm*
25°C	5,5	100	0,79	1,13	2,53
40°C	5,7	100	2,14	0,98	2,99

* de la solution diluée au 1/2 contre de l'eau

La formulation suivante peut être retenue :

- 5 Dobutamine, HCl 280,2 mg
 NaHPO₄, 2H₂O 150 mg
 Ascorbate de sodium 27 mg
 HCl 1N Q.S.P pH 5,5
 Eau pour préparation injectable Q.S.P 20 ml
 10 azote Q.S.

- Immédiatement avant la stérilisation l'absorbance de la solution (dilution au demi contre de l'eau) à 308 nm est de 0,54. Après stérilisation elle est de 0,64. Cette augmentation faible montre la bonne stabilité de la préparation à la chaleur. Il est toutefois possible de se dispenser d'une
 15 stérilisation par la chaleur, au profit d'une préparation dans des conditions aseptiques avec double filtration stérilisante.

REVENDICATIONS

- 1 - Compositions pharmaceutiques liquides et stables contenant de la dobutamine et de l'acide ascorbique ou un de ses dérivés en quantité suffisante pour préserver sa stabilité.
- 5 2 - Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1 caractérisées en ce que la quantité d'acide ascorbique utilisée par rapport à la dobutamine est supérieure à 1 % en poids.
- 10 3 - Compositions pharmaceutiques selon la revendication 2 caractérisées en ce que la quantité d'acide ascorbique utilisée par rapport à la dobutamine est comprise entre 1,5 et 90 % en poids et de préférence entre 2 et 20 % en poids et encore plus préférentiellement entre 3,5 et 10 %.
- 4 - Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce que le pH de la solution est ajusté entre 4 et 7 et de préférence à environ 5,5.
- 15 5 - Compositions selon la revendication 4 caractérisées en ce que, lorsque la quantité d'acide ascorbique utilisée par rapport à la dobutamine est comprise entre 1 et 3 % en poids, le pH est fixé à environ 5,5.
- 6 - Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications précédentes répondant à la formule suivante :
- 20 Dobutamine chlorhydrate 280,2 mg
 Na₂HPO₄ 150 mg
 Ascorbate de sodium 27 mg
 HCl IN q.s.p pH 5,5
 eau q.s.p 20 ml

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In .national Application No
PCT/FR 96/01671

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K47/12 A61K31/135

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ACTA FAC. PHARM. UNIV., vol. 36, 1981, COMENIANAE, pages 173-191, XP000576849 SPRINGER V. ET AL: "Stabilization of eye drops containing adrenaline" see page 183; table 3 ---	1-6
A	US 3 808 317 A (HECHT G. ET AL) 30 April 1974 see column 4; examples V,VI see claims 1-4 --- -/--	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 February 1997

Date of mailing of the international search report

1 1. 03. 97

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In .ional Application No
PCT/FR 96/01671

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>PHARM. ACT. HELV., vol. 61, no. 2, 1986, pages 34-41, XP000576693 THOMA K. ET AL: "Stabilization of adrenaline solutions. 2. Report on the stability of adrenaline solutions" see page 36, column 1; table 4 ---</p>	1-6
A	<p>FR 2 231 377 A (BARNES HIND PHARMACEUTICALS) 27 December 1974 see page 3, line 5 - line 14 see page 5; table 1 ---</p>	1-6
A	<p>SUCKER H. ET AL: "Pharmazeutische Technologie", THIEME VERLAG, 1991 XP002009773 189560 see page 215; table 5.18 ---</p>	1
A	<p>WO 94 13274 A (ABBOT LABORATORIES) 23 June 1994 see page 12 - page 13; example 2 ---</p>	1
A	<p>EP 0 187 019 A (ELI LILLY AND COMPANY) 9 July 1986 see page 7, line 17 - page 8, line 7 ---</p>	1
A	<p>AM. J. HOSP. PHARM., vol. 39, no. 11, 1982, pages 1923-1925, XP000576806 PILTZ G. ET AL: "Stability of Dobutamine Hydrochloride in selected large volume parenterals" see the whole document -----</p>	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/01671

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3808317 A	30-04-74	DE 2052991 A FR 2070173 A	06-05-71 10-09-71
FR 2231377 A	27-12-74	AU 6940674 A CA 1013255 A DE 2422760 A GB 1430565 A JP 1136344 C JP 50031023 A JP 57027086 B NL 7407133 A SE 429719 B SE 7404515 A US 3966905 A	27-11-75 05-07-77 09-01-75 31-03-76 28-02-83 27-03-75 08-06-82 03-12-74 26-09-83 02-12-74 29-06-76
WO 9413274 A	23-06-94	AU 5680994 A	04-07-94
EP 187019 A	09-07-86	AU 589929 B AU 5141585 A CA 1254909 A EG 17889 A JP 1664716 C JP 3027544 B JP 61155355 A SU 1480761 A US 4704407 A	26-10-89 26-06-86 30-05-89 30-03-91 19-05-92 16-04-91 15-07-86 15-05-89 03-11-87

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De : le Internationale No
PCT/FR 96/01671

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K47/12 A61K31/135

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	ACTA FAC. PHARM. UNIV., vol. 36, 1981, COMENIANAE, pages 173-191, XP000576849 SPRINGER V. ET AL: "Stabilization of eye drops containing adrenaline" voir page 183; tableau 3 ---	1-6
A	US 3 808 317 A (HECHT G. ET AL) 30 Avril 1974 voir colonne 4; exemples V,VI voir revendications 1-4 --- -/--	1-6

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- * "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- * "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- * "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- * "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- * "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

* "X" document particulièrement pertinent l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

* "Y" document particulièrement pertinent l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

* "A" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

24 Février 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

11.03.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Boulois, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No
PCT/FR 96/01671

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>PHARM. ACT. HELV., vol. 61, no. 2, 1986, pages 34-41, XP000576693 THOMA K. ET AL: "Stabilization of adrenaline solutions. 2. Report on the stability of adrenaline solutions" voir page 36, colonne 1; tableau 4 ---</p>	1-6
A	<p>FR 2 231 377 A (BARNES HIND PHARMACEUTICALS) 27 Décembre 1974 voir page 3, ligne 5 - ligne 14 voir page 5; tableau 1 ---</p>	1-6
A	<p>SUCKER H. ET AL: "Pharmazeutische Technologie", THIEME VERLAG, 1991 XP002009773 189560 voir page 215; tableau 5.18 ---</p>	1
A	<p>WO 94 13274 A (ABBOT LABORATORIES) 23 Juin 1994 voir page 12 - page 13; exemple 2 ---</p>	1
A	<p>EP 0 187 019 A (ELI LILLY AND COMPANY) 9 Juillet 1986 voir page 7, ligne 17 - page 8, ligne 7 ---</p>	1
A	<p>AM. J. HOSP. PHARM., vol. 39, no. 11, 1982, pages 1923-1925, XP000576806 PILTZ G. ET AL: "Stability of Dobutamine Hydrochloride in selected large volume parenterals" voir le document en entier -----</p>	1-6

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De de Internationale No

PCT/FR 96/01671

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 3808317 A	30-04-74	DE 2052991 A FR 2070173 A	06-05-71 10-09-71
FR 2231377 A	27-12-74	AU 6940674 A CA 1013255 A DE 2422760 A GB 1430565 A JP 1136344 C JP 50031023 A JP 57027086 B NL 7407133 A SE 429719 B SE 7404515 A US 3966905 A	27-11-75 05-07-77 09-01-75 31-03-76 28-02-83 27-03-75 08-06-82 03-12-74 26-09-83 02-12-74 29-06-76
WO 9413274 A	23-06-94	AU 5680994 A	04-07-94
EP 187019 A	09-07-86	AU 589929 B AU 5141585 A CA 1254909 A EG 17889 A JP 1664716 C JP 3027544 B JP 61155355 A SU 1480761 A US 4704407 A	26-10-89 26-06-86 30-05-89 30-03-91 19-05-92 16-04-91 15-07-86 15-05-89 03-11-87